

学位授与番号	乙第 1627 号
学位授与年月日	平成 18 年 11 月 15 日
氏 名	杉谷 加代
学位論文題目	UPREGULATION OF RETINAL TRANSGLUTAMINASE DURING THE AXONAL ELONGATION STAGE OF GOLDFISH OPTIC NERVE REGENERATION (視神経軸索再生過程における網膜トランスグルタミナーゼの発現増加とその機能について)
論文審査委員	主 査 教 授 多久和 陽 副 査 教 授 東田 陽博 杉山 和久

内容の要旨及び審査の結果の要旨

トランスグルタミナーゼは、カルシウム依存性のタンパク架橋酵素であり、脳をはじめとして生体内に汎く分布する一方、末梢神経損傷後に発現が増強する酵素としても知られている。今回著者らは、中枢神経再生に果たす TG の役割を探るため、再生することが知られている金魚視神経を材料として視神経損傷後の網膜から TG cDNA をクローニングしてこれを Retinal Transglutaminase (TG_R)とし、視神経再生過程における網膜での変動および局在、さらにその機能について検索した。

金魚網膜において TG_R mRNA、タンパクおよび酵素活性は、視神経切断後約 5 日で増加し始め、約 20～30 日でピークを示し、切断後 10～40 日にわたり発現の持続的増加が認められた。金魚視神経は、切断後約 1 週間で神経節細胞からの突起伸長が始まり 4～6 週間には再生軸索が視蓋に侵入することから、視神経切断後の網膜における TG_R の変動は、視神経が再生・修復し、視蓋に到達するまでの期間とほぼ一致した。また、金魚網膜における TG_R の変化の局在は網膜神経節細胞に局限していた。しかしラット網膜では、神経節細胞に局在の見られた TG_R タンパクの発現が、視神経損傷後 3 日でほとんどが消失した。

リコンビナント TG_R タンパクを網膜組織片培養に添加すると、神経節細胞からの神経突起伸長が著しく促進した。この現象は成熟金魚網膜だけでなく、成熟ラット網膜組織片培養においても同様の効果が得られた。しかし、視神経無処置金魚網膜組織片では、TG_R タンパク添加による神経突起の伸長促進効果はみられなかった。抗 TG_R 特異抗体や TG インヒビターの添加は、神経突起の伸長を著しく抑制した。これは、TG_R 遺伝子特異的な siRNA を導入した場合にも同様な抑制結果が得られた。さらに *in vivo* において、視神経損傷直後から約 1 か月にわたり金魚眼窩内に TG インヒビターおよび抗 TG_R 抗体を連続投与すると、再生軸索の視蓋への投射が著しく阻害された。

以上の結果より、TG_R は神経突起伸長開始から再生軸索の視蓋への投射という一連の視神経再生過程において不可欠な分子であることが示唆された。さらに視神経損傷後の網膜における TG_R の発現は、中枢神経軸索の再生可能な魚類と再生不可能な哺乳類では、一方は増加、他方は消失という全く相反する挙動を示すことから、ヒトを含めた哺乳類の中枢神経軸索再生の可否を決定するキー分子の一つであることが明らかとなり、中枢神経の再生研究の上で重要な発見と評価された。